

FAT EMULSION CONTAINING VITAMIN K2**Publication number:** JP1113315**Publication date:** 1989-05-02**Inventor:** KISHI IKUO; URASAKI YOSHIMI; TAKAHASHI OSAMU**Applicant:** LEDERLE JAPAN LTD**Classification:**

- International: **A61K31/12; A61K9/10; A61K9/107; A61K31/122;
A61P3/02; A61K31/12; A61K9/10; A61K9/107;
A61K31/122; A61P3/00; (IPC1-7): A61K9/10;
A61K31/12**

- European:**Application number:** JP19870266632 19871023**Priority number(s):** JP19870266632 19871023

Report a data error here

Abstract of JP1113315

PURPOSE: To provide a fat emulsion for intravenous injection, containing vitamin K2 as an essential component, having an average particle diameter falling within a specific range, having excellent stability and free from side effects such as shock. **CONSTITUTION:** The objective fat emulsion is composed of (A) 0.01-50%(W/V), especially 1-3% of vitamin K2, (B) 5-50%, especially 5-20% of a fat emulsion base selected from a vegetable oil, triglyceride of a 8-12C medium-chain fatty acid (e.g. caprylic acid) and mono- or di-glyceride of a 6-18C fatty acid (e.g. caproic acid or stearic acid), (C) 0.05-25%, especially 0.6-2.4% of an emulsifier selected from phospholipids (preferably having an HLB of 10-14) and (D) water and has a particle diameter of $\leq 1\mu\text{m}$, preferably $\leq 0.3\mu\text{m}$. The emulsion is further compounded, as necessary, with 0.1-0.5mol/l of an isotonic agent (e.g. glycerol), $\leq 0.4\%$ of an emulsification assistant (e.g. 10-20C fatty acid), $\leq 1.2\%$ of a stabilizer (e.g. cholesterol), etc.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

平1-113315

⑤ Int.Cl.⁴A 61 K 31/12
9/10

識別記号

ADL
307

庁内整理番号

7330-4C

④ 公開 平成1年(1989)5月2日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 ビタミンK₂含有脂肪乳剤

⑰ 特 願 昭62-266632

⑱ 出 願 昭62(1987)10月23日

⑲ 発 明 者 岸 郁 雄 千葉県市川市菅野2-23-2
 ⑲ 発 明 者 浦 崎 良 巳 埼玉県新座市大和田5-17-5
 ⑲ 発 明 者 高 橋 治 東京都板橋区小茂根1-1 向原第2住宅4-404
 ⑲ 出 願 人 日本レダリー株式会社 東京都中央区京橋1丁目丁10番3号
 ⑲ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

ビタミンK₂含有脂肪乳剤

2. 特許請求の範囲

1) ビタミンK₂を必須成分として含有し、平均粒子径が1.0ミクロン以下であることを特徴とする脂肪乳剤。

2)(a) ビタミンK₂: 0.01~50% (w/v)、

(b) 植物油、炭素数8~12個の中鎖脂肪酸のトリグリセリド並びに炭素数6~18個の脂肪酸のジ-及びモノグリセリドから選ばれる少なくとも1種の脂肪乳剤基剤: 5~50% (w/v)、

(c) リン脂質である乳化剤: 0.05~25% (w/v)、及び

(d) 水

からなる特許請求の範囲第1項記載の脂肪乳剤。

3) グリセリン、糖アルコール、単糖類、二糖類及びアミノ酸から選ばれる少なくとも1種の等強化剤をさらに含有する特許請求の範囲第2項

記載の脂肪乳剤。

4) 炭素数10~20個の脂肪酸及びその塩、フォスファチジルエタノールアミン、フォスファチジルセリン及びステアリルアミンから選ばれる少なくとも1種の乳化助剤をさらに含有する特許請求の範囲第2項又は第3項記載の脂肪乳剤。

5) コレステロール及びトコフェロールから選ばれる安定化剤をさらに含有する特許請求の範囲第2~4項のいずれかに記載の脂肪乳剤。

6) pH調整剤をさらに含有する特許請求の範囲第2~5項のいずれかに記載の脂肪乳剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はビタミンK₂含有脂肪乳剤に関し、特に投与時にショック等の副作用を軽減した静脈注射用のビタミンK₂含有脂肪乳剤に関する。

(従来の技術と問題点)

ビタミンK₂は脂溶性ビタミンの一種であり、一般名メナテトレノン(menatetrenone)と呼ば

れ、数種の血液凝固因子の活性化過程に関与し、生体の止血機構を賦活して生理的に止血作用を発現する物質であり、薬効的には低プロトロンビン血症改善作用、止血機構賦活作用薬物として経口的あるいは静脈内投与または筋注製剤としてすでに実際の治療に使用されている物質である。

ところで、ビタミンK₂は前記する如く、脂溶性ビタミンの一種であるため、これを注射用製剤として水溶化するには、非イオン系界面活性剤、たとえばHC0-60(日光ケミカル株式会社製)を用いている。しかしながら、所望の注射用製剤とするには多量のHC0-60を必要とし、その結果、人体に投与した場合にはHC0-60に起因するヒスタミン様物質の遊離を招き、時としてショック等の好ましくない副作用を起すことがあり、最近の行政指導としては注射用製剤に用いられているHC0-60の使用を回避する手段が採られている。

このように従来のHC0-60を用いて水溶化したビタミンK₂含有注射用製剤に代る副作用のない新しい製剤の実用化が望まれているものの、いまだ

所望の製剤化がなされていないのが現状下である。

ところで本発明者らは、これまである種の脂溶性薬物を脂肪乳剤(lipid emulsion)の脂肪粒子(lipid particle)中に溶解して投与する方法を開発し、たとえば消炎、鎮痛作用を有する4-ビフェニル酢酸系化合物を脂肪粒子中に含有させた脂肪乳剤を提供し、かかる脂肪乳剤がこれまでにみられる注射製剤に代る新しい製剤になり得ることを確認して来ている。この製剤は脂肪粒子がリポソームと同様に、網内系に取り込まれる性質を利用したもので、この脂肪粒子に脂溶性の薬物を溶解し投与すると、該脂肪粒子がドラッグキャリアとなって薬物が特定の部位に選択的に移行し、そこで集中的に薬効が発揮されるもので、有力な薬物投与方法として各方面から注目されている。

本発明者らもこの特異的脂肪乳剤に着目し、ビタミンK₂を脂肪乳剤化し投与すれば、薬物が効率よく網内系に取り込まれ、所望の薬効を発現するとともに、HC0-60を用いた場合に散見される

ショック等の副作用が全く認められない製剤となり得ることを新規に見出し、本発明を完成するに至った。

(発明の構成)

すなわち本発明は、ビタミンK₂を必須成分として含有し、平均粒子径が1.0ミクロン以下であることを特徴とする脂肪乳剤、に関する。

本発明の脂肪乳剤は通常の脂肪乳剤の脂肪粒子中に上記ビタミンK₂を導入することによって調製され、例えば、ビタミンK₂を脂肪乳剤基剤に溶解させ、乳化剤を用いて水中に分散させ水中油型乳剤とすることによって容易に製造することができる。

しかして、本発明の脂肪乳剤の調製に際して使用する脂肪乳剤基剤としては、従来からいわゆる脂肪乳剤の調製に際して通常用いられている製薬学的に許容されうる任意の油脂類が包含され、具体的には、大豆油、綿実油、菜種油、サフラワール油などの植物油：通常MCTと略称されている炭素数8~12個の中鎖脂肪酸(例えば、カプリル

酸、カプリン酸、ラウリン酸など)のトリグリセリド：炭素数6~18個の脂肪酸(例えば、カプロン酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、リノール酸、ステアリン酸など)のモノー又はジグリセリト等が挙げられ、これらはそれぞれ単独で又は2種もしくはそれ以上組合わせて使用することができる。これらの中特に大豆油、バナセート810(日本油脂株式会社製、MCTの混合物)が好適に使用される。これら脂肪乳剤基剤の使用量は厳密に制限されるものではなく、薬効化合物及び/又は他の配合成分の種類や量に応じて広範に変えることができるが、一般に1~50%(w/v)、好ましくは3~30%(w/v)、さらに好ましくは5~20%(w/v)の範囲とするのが好都合である。

尚、本明細書において、脂肪乳剤の配合成分の含量又は使用量について使用する百分率「%(w/v)」は特にことわらない限り、最終の脂肪乳剤製品100容量部当りの重量部を意味する。

また、上記脂肪乳剤基剤を水中に安定に分散さ

せるための乳化剤としては、生理学的に許容されうるリン脂質から選ばれる少なくとも1種の乳化剤が使用される。生理学的に許容されるリン脂質、としては、例えば卵黄リン脂質、大豆リン脂質フォスファチジルコリン等が挙げられ、これらの乳化剤はそれぞれ単独で使うことができ或いは2種もしくはそれ以上併用してもよく、本発明で用いる乳化剤は一般に6~15、好ましくは10~14の範囲内のHLBをもつことが好ましい。

これらの乳化剤ビタミンK₂を含有する脂肪乳剤基剤粒子を水中に安定に分散保持するのに必要な量で使われ、その量は乳化剤の種類に応じて一般に0.05~25% (w/v)、好ましくは0.2~6% (w/v)、さらに好ましくは0.6~2.4% (w/v)の範囲であり、また前記脂肪乳剤基剤を基準にすれば、該基剤100重量部当り6~15重量部の範囲が適当である。

さらに本発明の脂肪乳剤において分散溶媒となる水としては蒸留水又はイオン交換水を適量使用することができ、場合によってはエタノールのよ

うな水混和性有機溶媒を少量混合してもよい。

本発明の脂肪乳剤には、通常行なわれているように、必要に応じて、等張化剤、乳化助剤、安定化剤、pH調整剤等の添加剤をさらに含ませることができる。配合しうる等張化剤としては、例えば、グリセリン：ソルビトール、キシリトールなどの糖アルコール：ブドウ糖、果糖などの単糖類：マルトースのような二糖類：L-アラニン、L-バリン、グリシンなどのアミノ酸等が挙げられ、これらの中から適宜1種又はそれ以上選んで使われる。これら等張化剤は脂肪乳剤が体液の浸透圧とほぼ同等になるように調節するために添加されるものであり、その量は脂肪乳剤中の最終濃度が一般に0.1~0.5モル/l、好ましくは0.25~0.35モル/lの範囲となるようなものである。

また、適宜配合しうる乳化助剤としては、例えば、炭素数10~20個の脂肪酸（例えば、ステアリン酸、パルミチン酸、リノール酸、リノレン酸など）及びその塩（例えばナトリウム塩、カリウム

塩など）、フォスファチジルエタノールアミン、フォスファチジルセリン、ステアリンアミン等が挙げられ、これらは一般に0.4% (w/v)までの範囲、好ましくは0.01~0.2% (w/v)の範囲で使うことができ、特に上記脂肪酸又はその塩は0.01~0.1% (w/v)の範囲で、そしてフォスファチジルエタノールアミン、フォスファチジルセリン、ステアリンアミンは0.05~0.3% (w/v)、殊に0.1~0.2% (w/v)の範囲で有利に使うことができる。

さらに、安定剤としてはコレステロール又はトコフェロールを用いることができる。コレステロールは一般に1.2% (w/v)まで、好ましくは0.2~0.4% (w/v)の範囲で使うのが好都合である。

また、安定剤としては、アルブミン又はその脂肪酸アミド誘導体、多糖類又はその脂肪酸エステル誘導体等も使うことができる。アルブミンとしては、ヒト用の製剤を調製するには、抗原性の観点からヒト由来のものが望ましく、その脂肪

酸アミド誘導体としては、アルブミン中に存在する全アミノ基の5~40%を炭素14~18個の脂肪酸（例えば、パルミチン酸、ステアリン酸など）でアミド化したものが挙げられる。他方、多糖類としては、デキストラン、プルラン、ヒドロキシエチルデンプン等が包含され、これらの脂肪酸エステル誘導体としては、該多糖類に存在する全水酸基の5~40%が炭素14~18個の脂肪酸（例えばパルミチン酸、ステアリン酸など）によりエステル化されているものが挙げられる。これらの安定剤は一般に0.02~5% (w/v)、好ましくは0.2~2.5% (w/v)の範囲で添加することができる。

本発明の脂肪乳剤にあつては、特に静脈注射用製剤を目的とするものであり、したがって適宜pH調整剤を添加し、脂肪乳剤自体を静脈注射に適するpHとすることができる。このようなpH調整剤としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、適宜所望のpH傾

域にする量で添加することができる。

本発明の脂肪乳剤はそれ自体公知の乳化方法を用いて製造することができる。その際乳化機としては通常のホモジナイザーを使用することができるが、安定で、微細な脂肪乳剤を調製するためには、2種類のホモジナイザーを併用するのが好都合である。具体的には例えば、所定量のビタミンK₂を前記の脂肪乳剤基剤、例えば大豆油中に適宜加温下に溶解混和し、これに所定量の乳化剤例えば精製大豆リン脂質及び必要に応じて他の添加剤、例えば乳化剤、安定化剤、等強化剤等を加え加温攪拌して均一となし、次いで水を加えてホモジナイザーで処理し、水中油型の粗乳化液を調製し、しかる後これを加圧型ホモジナイザー、例えばマントン-ガウリン型ホモジナイザーにより均質化することにより、本発明の脂肪乳剤を得ることができる。なお、安定化剤、等強化剤は精製した脂肪乳剤に加えてもよい。

上記の乳化操作は一般に、生成する脂肪乳剤中の分散脂肪粒子の平均粒子径が大体1 μ 以下、好

ましくは0.3 μ 以下になる迄行なうのが望ましい。また、薬効成分であるビタミンK₂は一般に0.01~50% (w/v)、好ましくは0.01~10% (w/v)、さらに好ましくは1~3% (w/v)の範囲の濃度となるような割合で用いるのが好都合である。

上記の如くして製造される本発明の脂肪乳剤は安定性に優れ、副作用がなく、特に優れた製剤であることが確認された。

その製剤の安定性試験結果を示すと以下のとおりである。

安定性試験

本発明により提供されるビタミンK₂含有脂肪乳剤について、4箇月の安定性試験を行った。含量の測定は高速液体クロマトグラフ法(装置:日立製作所製655-15)で行い、粒子径の測定は光透過式粒度分布計(堀場製作所製CAPA-500)で行った。その結果を下記の表に示す。40、50及び60℃、4箇月間の安定性試験では、含量の低下、外観変化あるいは粒子径(平均)の変化は認めら

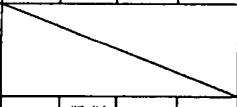
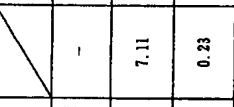
れず、したがって、本発明のビタミンK₂含有脂肪乳剤は製剤学的に極めて安定であるといえる。

安定性試験(その1)

40℃		観 察 期 間				
		2 週 間 目				4 月 間
		製造直後	1 月 間	2 月 間	3 月 間	
実例1	含量測定値 (mg/ml) (残存率 (%))	9.96 (100.0)	9.82 (98.6)	9.86 (99.0)	9.93 (99.7)	9.77 (98.1)
	外 観	液黄色不透明の乳濁液	-	-	-	-
	pH	6.83	6.25	5.85	5.21	4.83
	粒子径 (平均, μ m)	0.22	0.22	0.22	0.21	0.21
実例2	含量測定値 (mg/ml) (残存率 (%))	10.17 (100.0)	10.39 (102.2)	10.23 (100.6)	10.31 (101.4)	
	外 観	液黄色不透明の乳濁液	-	-		
	pH	7.11	7.27	7.13	7.05	7.05
	粒子径 (平均, μ m)	0.22	0.23	0.22	0.22	0.22

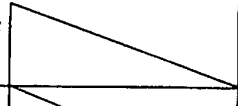
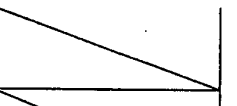
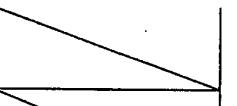
-: 変化なし

安定性試験(その2)

50℃		観 察 期 間				
		製造直後	2週目	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
実施例1	含量測定値 (mg/ml) (残存率 (%))	9.96 (100.0)		9.76 (98.0)	9.55 (95.9)	9.59 (96.3)
	外 観	淡黄色不透明の乳濁液		-	-	-
	pH	6.83		5.74	5.04	4.64
	粒子径 (平均, μm)	0.22		0.21	0.21	0.22
実施例2	含量測定値 (mg/ml) (残存率 (%))	10.17 (100.0)		10.41 (102.4)	10.12 (99.5)	10.02 (98.5)
	外 観	淡黄色不透明の乳濁液		-	-	-
	pH	7.11		7.18	7.14	7.05
	粒子径 (平均, μm)	0.22		0.23	0.22	0.22

- : 変化なし

安定性試験(その3)

60℃		観 察 期 間				
		製造直後	2週目	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
実施例1	含量測定値 (mg/ml) (残存率 (%))	9.96 (100.0)	9.82 (98.6)	9.88 (99.2)	9.49 (95.3)	
	外 観	淡黄色不透明の乳濁液	-	-	-	
	pH	6.83	5.97	5.40	4.57	
	粒子径 (平均, μm)	0.22	0.22	0.22	0.22	
実施例2	含量測定値 (mg/ml) (残存率 (%))	10.17 (100.0)		10.41 (102.4)	10.17 (100.0)	
	外 観	淡黄色不透明の乳濁液		-	-	
	pH	7.11		7.11	7.00	
	粒子径 (平均, μm)	0.22		0.23	0.22	

注: 60℃においては3ヵ月および4ヵ月は試験しなかった。

- : 変化なし

16

次に、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例の範囲のみに限定されるものではないことを理解すべきである。

実施例 1

日局大豆油10g にビタミンK₂ 1.0g を加え、加温して溶解する。これに精製大豆リン脂質1.2g 及びグリセリン2.5gを加え、加温しながら激しく攪拌して溶解後、適当量の蒸留水を加えてポリトロンホモジナイザーで攪拌し粗乳化液を調製する。

この粗乳化液をさらにマントン-ガウリン型ホモジナイザーにより高压乳化させた後、蒸留水を加えて100ml とすることにより、極めて微細なビタミンK₂を含む脂肪乳剤が得られた。分散脂肪平均粒子径は0.2 μ であり、1 μ 以上の粒子は含まれなかった。

実施例 2

日局大豆油10g にビタミンK₂ 1gを加えて加温して溶解する。これに精製大豆リン脂質1.2g及びグリセリン2.5gを加え、加温しながら激しく

攪拌、溶解後、炭酸水素ナトリウムを加えpHを7.5に調製し、更に適当量の蒸留水を加えてポリトロンホモジナイザーで攪拌し粗乳化液を調製する。この粗乳化液をさらにマントン-ガウリン型ホモジナイザーにより高压乳化させた後、蒸留水を加えて100ml とすると、ビタミンK₂を含む脂肪乳剤が得られる。この脂肪乳剤中の分散脂肪粒子の平均粒子径は0.22 μ であり1 μ 以上の粒子は含まれなかった。

特許出願人：日本レダリー株式会社
代理人：弁理士 小田 島 平 吉
同 弁理士 江 角 洋 治